1869

Maulouet

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS.

DE LA BELLADONE

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE A L'ÉCOLE DE PHARMACIE DE PARIS

Le 23 *novembre* 1869

POUR OBTENIR LE TITRE DE PHARMACIEN DE DEUXIÈME CLASSE

PAR

ÉMILE MAULOUET,

BACHELIER ÈS LETTRES,

De Donjeux (Haute-Marne).



PARIS

A. PARENT, IMPRIMEUR DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

31, RUE MONSIEUR-LE-PRINCE, 31

1869

ECOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE

ADMINISTRATEURS.

MM. Bussy, directeur;
Chatin, professeur titulaire;
Chevallier, professeur titulaire.

PROFESSEUR HONORAIRE.

M. Caventou.

PROFESSEURS.

MM. BUSSY	Chimie inorganique.
BERTHELOT	Chimie organique.
LECANU	Pharmacie chimique.
CHEVALLIER	Pharmacie galénique.
CHATIN	Botanique.
A. MILNE EDWARDS.	Zoologie.
N.	Toxicologie.
BUIGNET	Physique.
PLANCHON	Histoire naturelle des médicaments.

PROFESSEURS DÉLÉGUÉS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

MM. Bouchardat.
Gavarret.

AGRÉGÉS.

MM. Baudrimont.
L. Soubeiran.
Riche.
Bouis.

MM. Bourgoin.
Jungfleisch.
Le Roux.
Marchand,

Nota.—*L'Ecole ne prend sous sa responsabilité aucune des opinions émises par les candidats.*

A MES PARENTS

A MES MAITRES

A MES AMIS

OPÉRATIONS PRATIQUES.

PRODUITS PHARMACEUTIQUES.

I. — POUDRE DE RACINE DE BELLADONE.

Racine sèche de belladone.	400 gr.

II. — EXTRAIT ALCOOLIQUE DE BELLADONE.

Feuilles sèches de belladone.	1,000 gr.
Alcool à 60°.	6,000

III. — HUILE DE BELLADONE.

Feuilles sèches de belladone,	140 gr.
Huile d'olive.	2,000

IV. — TEINTURE ÉTHÉRÉE DE BELLADONE.

Poudre de feuilles sèches de belladone.	200 gr.
Ether à 0,76.	1,000

V. — ATROPINE.

Racine sèche de belladone.	3,000 gr.
Potasse caustique.	100
Chloroforme.	200
Alcool à 90°.	1,000

PRODUITS CHIMIQUES.

I. — BIOXYDE DE CUIVRE SEC.

Nitrate de cuivre cristallisé.	500 gr.

II. — SULFATE DE CUIVRE PURIFIÉ.

Sulfate de cuivre du commerce.	500 gr.

III. — SULFATE DE CUIVRE AMMONIACAL.

Sulfate de cuivre.	200 gr.
Ammoniaque liquide.	200
Alcool à 90°.	400

IV. — PIERRE DIVINE.

Sulfate de cuivre.	100 gr.
Nitrate de potasse.	100
Alun cristallisé.	100
Camphre.	5

V. — CYANURE DOUBLE DE POTASSIUM ET DE CUIVRE.

Sulfate de cuivre cristallisé.	200 gr.
Cyanure de potassium.	200

DE LA BELLADONE.



On connaît deux plantes auxquelles on a donné le nom de belladone, mais qui sont tout à fait dissemblables quant à leur structure et quant à leurs propriétés, puisque l'une appartient à la division des Monocotylédones, et l'autre à celle des Dicotylédones.

La première est l'amaryllis belladone *amaryllis belladona* de la famille des Amaryllidacées. Elle est inusitée en pharmacie, et il paraît qu'elle contient dans ses bulbes un principe âcre et vénéneux, car les indigènes des Antilles en extrayaient autrefois le suc visqueux, et s'en servaient pour empoisonner leurs flèches.

La seconde est la belladone des officines *atropa belladona* de la famille des Solanées. C'est de celle-ci seulement que je vais m'occuper dans les quelques pages qui suivent; d'abord parce qu'elle constitue un médicament très-actif et journellement employé en médecine, ensuite parce que, en raison de sa profusion en Europe, elle a été un sujet de recherches assez variées à un grand nombre de savants qui ont étudié le principe auquel on doit attribuer ses vertus.

Cependant, avant de commencer l'histoire de la belladone, je crois à propos de donner quelques considérations générales sur les Solanées.

D'après des caractères tirés de la nature du fruit qui est une baie ou une capsule, et des divers modes de déhiscence de celle-ci, on a divisé cette famille en quatre tribus principales : *Nicotianées*, *Daturées*, *Hyosciamées*, *Solanées vraies*. On compte dans cette famille soixante genres et neuf cents espèces qui sont dis-

persées dans toutes les régions du globe, à l'exception des régions polaires; mais le plus grand nombre habite les contrées tropicales.

Au premier abord, les Solanées semblent présenter une exception à la correspondance d'organisation et de propriétés qui est le principal caractère des familles naturelles bien définies. En effet, elles renferment d'une part la belladone, la jusquiame, la nicotiane qui sont vénéneuses au plus haut degré, et de l'autre la pomme de terre, la tomate employées comme aliments, les baies d'alkékenge qui sont succulentes, et que l'on mange dans tout le nord de l'Europe, en raison de leur saveur aigrelette due à l'acide citrique qu'elles contiennent.

Mais cette apparente anomalie disparaît devant un court examen. Les feuilles et les baies de la pomme de terre sont narcotiques; on ne peut manger que ses tubercules, et même il ne faut pas que ces tubercules soient germés, car Brunswick rapporte un cas d'empoisonnement observé sur des bestiaux nourris avec des résidus de pommes de terre germées : cas dans lequel les symptômes furent absolument les mêmes que ceux que l'on remarque dans l'action des Solanées.

Les propriétés médicales de cette famille résident dans des substances alcalines narcotiques, et M. Desfosse a annoncé le premier la présence dans les Solanées d'une base alcaline organique, à laquelle il a donné le nom de solanine. Depuis, les chimistes se sont appliqués à la recherche dans les autres Solanées de principes analogues, et les résultats sont venus confirmer leurs expériences. Parmi les principales Solanées médicinales se trouve la belladone qui contient dans toutes ses parties un alcaloïde appelé atropine. Cette plante mérite d'être étudiée sous différents points de vue. Je vais dônc considérer les parties botanique, chimique, toxicologique et pharmacologique.

I. — Partie botanique.

Les deux noms botaniques qui servent à désigner la belladone ont chacun une signification différente. Le mot belladone est tiré de l'italien *bella donna*, qui veut dire belle dame, sans doute parce que cette plante était jadis usitée en Italie pour préparer un cosmétique qui, dit-on, blanchissait la peau, et servait ainsi à entretenir la beauté des dames; mais le nom mythologique, que lui a imposé Linné, convient mieux à cet horrible poison. Atropa vient d'*Atropos,* troisième des Parques, celle qui coupe le fil de notre destinée. Ce nom a été donné à cette plante à cause de ses vertus meurtrières. Malheur à celui qui croit trouver dans ses fruits une liqueur salutaire ! La nouvelle Atropos va trancher impitoyablement le fil de ses jours.

La belladone est une plante herbacée du genre atropa, de la tribu des Solanées vraies. Elle est commune dans les climats chauds et tempérés. Elle est très-répandue en Europe. Elle aime les lieux incultes et boisés; voilà pourquoi on la trouve sur les montagnes, dans les fossés ombragés, le long des haies, et dans les bois taillis.

C'est une plante vivace, et sa souche vit plusieurs années. Sa racine est ordinairement de la grosseur du doigt, longue et pivotante en partie ; l'écorce d'un jaune fauve à l'extérieur se distingue facilement du corps ligneux qui, lui, est très-fibreux. Cette racine séchée est très-hygrométrique, et se pique au bout de peu de temps. Tous les ans en mars et avril sortent de la souche qui est souterraine plusieurs tiges droites, hautes d'environ un mètre, rondes, lisses, couvertes de poils très-fins, sans nœuds jusqu'à la cime. La cime se divise en trois branches principales, obliques, cylindriques et flexueuses à leur extrémité supérieure. La substance de la tige est pleine et ligneuse.

Les feuilles sont toutes alternes, mais les feuilles brachiales sont géminées, dont une beaucoup plus petite. Ces feuilles sont simples,

très-entières, pétiolées, d'inégale grandeur, molles, pubescentes, d'un vert sombre, et terminées en pointe aux deux extrémités. La nervure médiane est très-saillante à la face inférieure, et elle partage le limbe en deux moitiés assez inégales ; la portion latérale extérieure du limbe est plus développée que la partie latérale placée du côté de la tige.

Les fleurs ne se remarquent que sur les rameaux de la cime, et ne naissent pas tout à fait à l'aisselle des feuilles. Elles sont extra-axillaires, portées sur des pédoncules assez longs. Le calice est gamosépale, inférieur, persistant, découpé par cinq fentes en cinq divisions égales, entières, aiguës, appliquées sur la corolle tant qu'elle existe, et écartées du fruit quand elle est tombée. La corolle est d'un rouge brunâtre, gamopétale, campanulée, deux fois plus longue que le calice, à cinq dents égales, entières, obtuses et réfléchies extérieurement. Elles alternent avec les divisions du calice. Les étamines, au nombre de cinq, alternent avec les dents de la corolle, dans laquelle elles sont entièrement renfermées. Les filets des étamines s'insèrent à la base de la corolle. Ils sont torses, inégaux, velus dans à peu près la moitié de leur longueur, et supportent chacun à leur extrémité supérieure une anthère biloculaire, à déhiscence introrse et longitudinale. Le pistil, libre et supère, est formé de deux carpelles entièrement soudés par les ovaires et les styles, mais séparés dans le stigmate qui est bifide et papilleux. L'ovaire composé, globuleux, est surmonté d'un style un peu incliné, de la longueur des étamines, et creusé de deux loges contenant chacune une grande quantité d'ovules insérés sur les trophospermes très-épais. La placentation est axile.

Après la fécondation des ovules, la corolle tombe, le style se flétrit, et il reste le fruit qui, d'abord vert, devient ensuite rouge, puis d'un noir luisant. Il constitue à sa maturité une baie globuleuse, un peu aplatie, molle, succulente, entourée à sa base par le calice persistant, de la grosseur d'une cerise, marquée d'un léger sillon qui indique la place de la cloison intérieure et mitoyenne qui

sépare les deux loges. Cette baie est gonflée d'un suc violacé qui entoure les graines nombreuses; enfin, elle tombe sans s'ouvrir. Les graines sont réniformes, chagrinées à la surface. L'épisperme est d'un brun foncé, et l'embryon presque circulaire est situé au milieu d'un endosperme albuminé.

La belladone, une fois sortie de terre, grandit rapidement. Depuis mai jusqu'au mois d'août ses fleurs s'épanouissent, et ses fruits mûrissent depuis juillet jusqu'aux gelées. Les tiges périssent tous les ans, et leur présence sur la terre est ordinairement de 8 à 9 mois ; mais la souche persiste et donne naissance à de nouvelles tiges l'année suivante. Quand on la cultive dans les jardins, on la multiplie par ses graines qu'on sème en automne et au printemps.

Elle exhale de toutes ses parties une odeur faible à la vérité, mais pourtant nauséabonde. La racine, la tige, les feuilles ont une saveur d'abord fade, herbacée, qui ne tarde pas à devenir nauséeuse et un peu âcre. Les baies sont légèrement sucrées. Toutes les parties de cette plante sont vénéneuses ; et d'ailleurs, la teinte sombre de son feuillage, l'odeur vireuse que répandent les feuilles à l'état frais quand on les froisse entre les doigts, et la couleur rougeâtre, livide des fleurs suffiraient en quelque sorte pour rendre la belladone suspecte aux personnes qui n'en connaissent pas les propriétés funestes.

II. — Partie chimique.

Si l'on consulte les nombreux mémoires qui ont été publiés sur la belladone, on voit que l'emploi de cette plante en médecine remonte jusqu'à une époque bien reculée. On l'a préconisée successivement comme le spécifique de toutes les maladies, sans savoir à quel principe on devait lui attribuer ses propriétés. La connaissance exacte de l'alcaloïde qui en est la base ne date même que de quelque temps; car jusqu'en 1833, l'atropine était soupçonnée,

mais on n'était pas encore parvenu à l'obtenir à l'état de pureté parfaite.

La première analyse de cette plante est due à Geoffroy et se trouve rapportée dans l'histoire du règne végétal de Büc'hoz. Je me borne à en relater le résultat qui dénote facilement son insuffisance : 525 gr. de belladone fleurie et chargée de fruits ont donné par la distillation, 300 gr. d'eau de végétation, inodore, peu sapide, plus 100 gr. d'une liqueur obscurément acide, enfin, près de 100 gr. d'une huile épaisse comme du sirop; le caput mortuum pesait à peu près 25 gr., et par la calcination a fourni très-peu d'alcali libre.

Plus tard, en 1809, Vauquelin a publié une assez bonne analyse de la belladone. Ses expériences ont été faites dans l'intention de savoir si cette plante contient le principe âcre auquel le tabac doit ses propriétés; ne l'ayant pas rencontré, il profita de cette occasion pour examiner les attributs de la matière qui dans cette plante est narcotique. Comme il venait de le faire pour le tabac, il opérait sur les feuilles fraîches, les pilait dans un mortier, recueillait le suc exprimé et le filtrait. Ce suc d'une saveur amère et nauséabonde, se coagule par la chaleur, et donne un abondant précipité d'albumine. Réduit en consistance d'extrait par la distillation, il a fourni une eau qui n'avait aucunement l'odeur du tabac, et le résidu, traité par l'alcool chaud, s'est séparé en deux parties, l'une soluble dans le menstrue, l'autre insoluble.

La partie soluble, après avoir laissé déposer des cristaux de nitrate de potasse et de chlorure de potassium, produisit un extrait hydro-alcoolique très-déliquescent à l'air, très-soluble dans l'eau, d'une saveur amère et désagréable; sa solution était acide au papier de tournesol; elle précipitait par l'infusion de noix de galle et par le nitrate d'argent; traitée par la potasse, elle dégageait de l'ammoniaque. Dans les produits de décomposition de cette matière par le feu, se trouvaient de l'eau, de l'ammoniaque, et il restait dans la cornue du charbon en quantité relativement con-

sidérable. Cette substance contenait donc beaucoup de carbone, d'hydrogène, d'azote, et très-peu d'oxygène.

Quant à la partie insoluble dans l'alcool, sa solution aqueuse précipitait par la noix de galle, et contenait une substance animale, avec différents sels de potasse. Il devint ainsi évident à Vauquelin que le produit hydro-alcoolique était la seule matière qui, dans la belladone, produisît une action délétère sur l'économie animale. C'est pourquoi, pour mettre cette assertion hors de doute, il fit avaler à un chien de ce principe mêlé à de la pâtée, et l'animal a présenté tous les symptômes de l'empoisonnement par la belladone.

On n'en savait pas davantage sur la composition de la belladone, quand, en 1819, Brandes, dans des recherches sur sa substance narcotique, découvrit qu'en traitant une infusion de feuilles avec de la magnésie, il se séparait un alcali végétal composé qui, dans l'infusion, était uni à de l'acide malique. Il l'appela *atropium* ou *atropin*. Son procédé d'extraction, que le chimiste anglais nous a laissé, devait infailliblement le conduire à l'obtention de l'atropine pure, si la préparation de cette base organique n'était pas d'une difficulté aussi grande. Il conseille de soumettre à l'ébullition, dans l'eau, des feuilles sèches de belladone, et de traiter la décoction par de l'acide sulfurique. La liqueur, filtrée et sursaturée de potasse, donne un précipité qu'on redissout dans l'acide chlorhydrique, et qu'on précipite de nouveau par l'ammoniaque. En dissolvant la matière amorphe dans l'alcool bouillant, et en laissant la solution se refroidir lentement, il se dépose de belles aiguilles transparentes et brillantes. D'après Brandes, l'atropium est d'un blanc éblouissant, absolument insipide. Il est presque insoluble dans l'eau, assez soluble dans l'alcool chaud qui l'abandonne totalement par le refroidissement. L'éther est sans action sur lui. C'est une véritable base qui se combine avec les acides pour former de véritables sels. Les sulfate, chlorhydrate, nitrate, acétate et oxalate d'atropium, sont cristallisables et solubles dans l'alcool.

En même temps que l'atropium, Brandes trouva dans la belladone deux matières extractives azotées auxquelles il donna les noms de *phyteumacolla* et de *pseudotoxine.*

Plus tard, Lübekind, en distillant la belladone avec une eau alcalinisée, en a retiré une matière cristallisée alcaline qu'il appela *belladonine*, mais cette matière paraît être sans action sur l'économie.

Jusque vers le premier tiers de ce siècle, l'existence de l'atropine était donc encore problématique, lorsque parurent en Allemagne les travaux de Geiger et Hesse d'une part, et ceux de Mein, pharmacien à Neustadt-Goders, de l'autre. Les deux premiers chimistes ont retiré cet alcali de l'extrait préparé avec les tiges et les feuilles de belladone; le dernier l'a extrait de la racine, et c'est à Mein que, de l'aveu même de Geiger, appartient la gloire de l'avoir décrit le premier à l'état de pureté.

Je vais décrire successivement les divers procédés d'extraction de l'atropine, que j'ai rassemblés en consultant les *Annales de pharmacie* et les mémoires qui ont été publiés sur ce sujet. Je commencerai naturellement par celui de Mein, en lui faisant les honneurs de la priorité, mais tel qu'il a été modifié par Feiger.

Premier procédé (*Mein et Feiger*). — Mein propose de faire macérer 24 parties de racines sèches de belladone, réduites en poudre très-fine, dans 60 parties d'alcool à 86°. Après un contact de plusieurs jours, on exprime fortement, on traite de nouveau le résidu par une égale quantité d'alcool, et on mêle les liqueurs filtrées avec une partie de chaux éteinte. L'atropine, au bout de vingt-quatre heures, est isolée de sa combinaison naturelle, et reste en dissolution dans l'alcool. On sépare par la filtration le précipité qui s'est formé, et on ajoute dans la liqueur de l'acide sulfurique étendu, goutte par goutte, jusqu'à ce qu'il y ait un léger excès de ce dernier. Le sulfate de chaux, qui se dépose, oblige de filtrer une seconde fois. Alors la liqueur alcoolique est distillée jusqu'à vola-

tilisation complète de l'alcool; et, dans le liquide restant filtré préalablement, on ajoute petit à petit, et en remuant légèrement, une solution de carbonate de potasse, jusqu'à ce que la liqueur ne se trouble plus. L'atropine se précipite ainsi à l'état impur.

Si, comme l'indique Mein, on comprime, à plusieurs reprises avec du papier brouillard, l'alcali impur mis sous forme de pâte, afin d'enlever au précipité le sulfate de potasse en dissolution dans l'eau qui l'humecte, on complique l'opération qui est déjà très-longue; et, malgré toutes les précautions possibles, on perd toujours un peu de la base organique dont la solubilité dans l'eau est assez sensible. C'est pourquoi Feiger conseille, après la précipitation de l'atropine impure, de recevoir le précipité sur un filtre, de le dessécher tout à fait et de le faire dissoudre dans 5 parties d'alcool à 96°. On ajoute ensuite peu à peu du charbon animal, en remuant souvent, jusqu'à ce que la liqueur paraisse à peine jaune. On filtre, on évapore en partie l'alcool, ou bien on mêle la solution alcoolique avec six fois son volume d'eau, et on l'abandonne dans un lieu frais et obscur pour que l'atropine cristallise.

Deuxième procédé (*Richler*). — Ce chimiste se sert des feuilles de belladone séchées. Il fait une infusion qu'il précipite par le tannin : le tannin jouit de la propriété de former, avec les dissolutions d'atropine, des précipités complétement insolubles dans l'eau. On recueille donc ce précipité qu'on lave, qu'on égoutte sur un filtre, et on le mêle avec de la potasse caustique.

L'atropine est éliminée de sa combinaison. On agite avec de l'éther qui ne dissout que la base organique, et par l'évaporation du véhicule, on obtient l'alcaloïde cristallisé.

Troisième procédé (*Rabourdin*). — L'auteur de ce procédé emploie les feuilles fraîches, au moment où la belladone commence à fleurir, ou à défaut de la feuille verte, l'extrait de suc dépuré.

Si l'on a à sa disposition des feuilles fraîches, on les contuse dans un mortier, on les exprime, et le suc passé est clarifié à chaud. Quand il est froid, on l'additionne de 4 grammes de potasse caustique, et de 30 grammes de chloroforme par litre, on agite vivement, et on laisse déposer le chloroforme chargé d'atropine. On décante la liqueur surnageante, et la solution chloroformique distillée à siccité laisse une masse cristalline verdâtre. On reprend ce résidu par de l'eau légèrement aiguisée d'acide sulfurique, et on a une solution de sulfate d'atropine qu'on filtre et qu'on additionne de carbonate de potasse. L'alcaloïde précipité est recueilli sur un filtre, desséché ensuite, enfin dissous dans de l'alcool rectifié qui, par une évaporation spontanée, abandonne de belles aiguilles d'atropine.

Si l'on se sert de l'extrait de suc dépuré, la marche à suivre est absolument la même. Rabourdin, en opérant sur 30 grammes de cet extrait dissous dans 100 grammes d'eau distillée, et en ajoutant à la solution 2 grammes de potasse caustique, et 15 gramm. de chloroforme, a obtenu 0 gr. 15 centigrammes d'alcali pur.

Quatrième procédé (Procter). — En 1863, M. Procter a fait connaître le procédé suivant, qui permet d'extraire de la racine sèche de belladone des quantités relativement considérables d'alcaloïde. 600 grammes de racines pulvérisées sont tassées dans un appareil à lixiviation et lessivées avec de l'alcool, jusqu'à ce qu'il se soit écoulé près de 4 litres de teinture. On additionne cette teinture de 30 grammes de chaux éteinte, et on agite de temps en temps pendant vingt-quatre heures. On décante la liqueur alcoolique, qu'on sature par de l'acide sulfurique en léger excès; et, après filtration, on réduit a 80 grammes par la distillation le poids du liquide qui se montre recouvert d'une légère couche d'huile grasse. Après l'addition de 100 grammes d'eau, il est jeté sur un filtre mouillé qu'on lave jusqu'à ce que le poids du liquide atteigne 250 grammes. On l'agite avec 75 grammes de chloroforme et assez

de potasse pour donner une réaction franchement alcaline. Quand le chloroforme est bien déposé, on le sépare, et par la distillation au bain-marie, on obtient un résidu qu'on purifie par cristallisation après dissolution dans l'alcool mêlé d'un peu de charbon animal. Les 600 grammes de racines fournissent environ 2 grammes d'atropine pure, tandis que, par le procédé de Mein, 1 kilogramme n'en a fourni qu'à peu près 1 gramme.

Cinquième procédé (*Codex*). — Le nouveau Codex suit le procédé de Rabourdin, à cela près qu'il emploie les racines fraîches au lieu des feuilles. Il prescrit d'écraser la racine de belladone, de l'humecter avec de l'eau, et d'en exprimer le suc ; puis, de délayer le résidu dans une nouvelle petite quantité d'eau et d'exprimer de nouveau. On laisse reposer les liquides réunis, pour séparer par décantation le dépôt de matière féculente, ensuite on fait bouillir dans une bassine de cuivre pour coaguler l'albumine, et l'on filtre. Le reste du traitement est exactement le même que celui du chimiste cité plus haut.

Propriétés de l'atropine.

L'atropine est une substance quaternaire, c'est-à-dire composée de carbone, d'hydrogène, d'azote et d'oxygène. Sa formule est $C^{34}H^{23}AzO^{6}$. Elle est solide, incolore, et cristallise en aiguilles soyeuses et très-fines. Elle est insipide et dilate très-fortement la pupille. Sa saveur est âcre et amère. Elle dévie à gauche le plan de la lumière polarisée. Elle ne se volatilise pas à la température de l'eau bouillante ; mais, si on la chauffe entre deux verres de montre, elle fond à 90°, et à 140° elle se volatilise en se décomposant en partie. Chauffée à la flamme dans une cuiller, l'atropine fond promptement, répand des vapeurs empyreumatiques, brunit et s'enflamme. Elle brûle avec une flamme d'un jaune clair, peu fuligineuse, et ne laisse pas de résidu.

A la température ordinaire, elle est soluble dans 250 parties d'eau, mais sa solubilité augmente avec la température, et à celle de l'eau bouillante, elle se dissout dans 50 parties de ce véhicule. Ses solutions aqueuses ont une réaction fortement alcaline, et ramènent facilement au bleu la teinture de tournesol rougie par les acides. Elle est très-soluble dans l'alcool et l'éther, mais plus à chaud qu'à froid. Elle se dissout dans 2 parties et demie d'alcool froid. La dissolution éthérée bouillante se prend en gelée transparente par le refroidissement. Elle est soluble également dans le chloroforme et les huiles grasses : d'après Pettenkofer, 100 gr. de chloroforme dissolvent 51 gr. 19 d'atropine, tandis que 100 grammes d'huile d'olive n'en dissolvent que 2 gr. 62 centigrammes.

L'atropine, comme tous les autres alcaloïdes, se combine aux acides pour former des sels comparables aux sels ammoniacaux. L'acide sulfurique concentré lui communique une coloration violette passagère, et développe une odeur de rose assez marquée.

A l'état de sel, l'atropine présente les caractères suivants :

Dans une dissolution saline et aqueuse, la potasse, l'ammoniaque, un alcali puissant, et même les carbonates alcalins, donnent lieu à un précipité blanc d'atropine.

Le tannin et l'infusion de noix de galle déterminent également un précipité blanc, insoluble, mais qui se dissout dans les acides faibles et dans les liqueurs alcalines.

La teinture d'iode précipite l'atropine en brun kermès.

Comme l'ammoniaque, l'atropine entre en combinaison avec les chlorures de platine, de mercure, d'or, et donne naissance à des précipités assez caractéristiques. Avec le bichlorure de platine, précipité jaune isabelle : sa formule est $C^{34}H^{23}AzO^{6}, HCl + PtCl^{2}$. Avec le sublimé corrosif, précipité blanc correspondant à la composition du chloro-amidure de mercure, que l'on obtient en versant de l'ammoniaque dans une solution de bichlorure de ce métal. Avec le chlorure d'or, précipité jaune citron, qui prend, au bout

de quelque temps de repos, une structure cristalline, et qui constitue une véritable combinaison d'atropine et de chlorure d'or. M. Planta a analysé ce sel double, et ses analyses l'ont conduit à la formule ($C^{34} H^{23} Az O^6$, H Cl + $Au^2 Cl^3$). Le chlorure d'or et le chlorure de platine permettent ainsi de distinguer l'atropine de la daturine son isomère et de l'hyosciamine, car les solutions salines de ces deux dernières bases organiques ne précipitent pas avec le chlorure de platine, et produisent, avec le chlorure d'or, un précipité blanc.

Le réactif de M. Valser, qui est une dissolution d'iodure double de mercure et de potassium, ajouté à la liqueur d'atropine, détermine un précipité caillebotté, blanc jaunâtre, d'une grande insolubilité dans l'eau, les acides et les alcalis étendus, assez soluble dans l'alcool. Sa formule est ($C^{34} H^{23} Az O^6$, H I + Hg I).

Avec l'acide phospho-molybdique, on obtient un précipité blanc jaunâtre très-insoluble dans l'eau, même acidulée, et soluble dans l'alcool et l'éther.

Une propriété remarquable de l'atropine, c'est la facile altération qu'elle éprouve avec le temps au contact de l'eau et de l'air, même à la température ordinaire. Les cristaux disparaissent, la liqueur prend une teinte jaunâtre et devient incristallisable. Elle laisse, par évaporation, un résidu soluble en toutes proportions dans l'eau, et d'une odeur narcotique nauséabonde. Du reste, l'altération est peu considérable, et l'alcali est aussi vénéneux qu'auparavant, car si on le combine avec un acide, et si on traite la liqueur par le charbon animal, la potasse, l'ammoniaque peuvent le précipiter avec toutes ses propriétés primitives.

La partie chimique de l'atropine est assez mal connue. On ne sait pour ainsi dire rien de l'action des différents corps sur cette base, et il me semble que des expériences tentées sur l'action du chlore, du brome, de l'iode, des iodures d'éthyle et de méthyle, de l'acide azotique, etc., conduiraient à la découverte de produits nouveaux. En effet, la morphine $C^{34} H^{19} Az O^6$, la codéine $C^{36} H^{21}$

AzO^6, alcaloïdes qui contiennent les mêmes proportions d'azote et d'oxygène que l'atropine, éprouvent de la part du chlore, du brome et de l'iode, des phénomènes de substitution dans lesquels 1, 2, 3 équivalents d'hydrogène sont susceptibles d'être remplacés par autant d'équivalents des trois métalloïdes. Ces deux bases, ainsi que la brucine, la quinine et bien d'autres, en faisant réagir sur elles l'iodure d'éthyle et même l'iodure de méthyle, forment des iodhydrates qui, décomposés par l'oxyde d'argent, engendrent de nouveaux alcalis. L'acide nitrique également fournit des alcaloïdes nitrés, en même temps que l'oxygène à l'état naissant provenant de la décomposition de l'acide azotique détermine des phénomènes d'oxydation. Ces simples considérations paraissent m'autoriser à croire qu'il doit en être de même pour l'atropine.

Cependant, en ces dernières années, quelques chimistes ont étudié l'action de plusieurs corps. Ainsi, en distillant de l'atropine avec du bichromate de potasse et de l'acide sulfurique, on a obtenu, entre autres produits, de l'acide benzoïque. En 1863, M. Kraut, en chauffant de l'atropine avec de l'eau de baryte en vase clos et à 100°, a vu l'alcali se décomposer en une base, la tropine, et en un acide, l'acide atropique. Dans cette circonstance, l'atropine s'empare de deux équivalents d'eau pour former, avec la baryte, un sel de baryte qui, en présence de l'acide chlorhydrique, se dédouble en un acide cristallisable, l'acide atropique, et en un chlorhydrate de tropine qui reste en dissolution.

$$\underbrace{C^{34}H^{23}AzO^6+H^2O^2}_{\text{Atropine}} = \underbrace{C^{18}H^8O^4}_{\text{Acide atropique}} + \underbrace{C^{16}H^{17}AzO^4}_{\text{Tropine.}}$$

L'atropine, comme je l'ai dit plus haut, est très-peu soluble dans les huiles; mais M. Attfliedt est parvenu à en dissoudre des quantités considérables en l'unissant à l'acide oléique, avec lequel, à l'état de liberté, elle se combine facilement. Pour cela on triture l'alcali bien desséché avec de l'acide oléique, et on fait digérer le mélange pendant quelque temps à une chaleur modérée; on ob-

tient ainsi un oléate miscible en toute proportion avec l'huile de laquelle il a l'aspect. Cet oléate, insoluble dans l'eau, est soluble dans l'alcool et n'a pas plus d'odeur, de couleur, de saveur que ses principes constituants.

DES SELS D'ATROPINE.

J'ai dit aussi que l'atropine forme, avec les acides, des composés salins parfaitement définis, et entièrement comparables aux sels ammoniacaux, tels que sulfate, acétate, chlorhydrate, nitrate et valérianate. Je me bornerai à citer la préparation du valérianate et du sulfate, parce que ce sont les seuls sels d'atropine employés en pharmacie.

1° *Valérianate d'atropine.* — C'est un produit d'un maniement fort dangereux. M. Callman est le premier qui l'ait obtenu à l'état de pureté. Avant lui, ce soi-disant sel contenait de 60 à 90 pour 100 d'atropine libre, qui se déposait quand on le traitait par l'eau. Le sel qu'il a obtenu est en croûtes légères et parfaitement blanches. Très-soluble dans l'eau, il contient 72 pour 100 d'atropine, et sa formule parfaitement définie est ($C^{10}H^{10}O^{4},C^{34}H^{23}AzO^{6} + HO$).

Pour l'obtenir cristallisé, voici, d'après ce chimiste, la marche à suivre. On prend 38 parties d'atropine et 12 parties d'acide valérianique. On commence par refroidir séparément à 0° l'acide valérianique étendu de son poids d'éther rectifié et l'atropine. Puis on opère rapidement le mélange dans un mortier refroidi de même à 0°, et on agite vivement avec une baguette en verre. En gardant ces proportions, le mélange contient un nombre égal d'équivalents d'acide et d'alcaloïde. L'atropine est tout entière dissoute, et on obtient un liquide incolore de consistance sirupeuse. On ajoute alors une quantité d'éther égale à environ 6 fois le poids de l'atropine employée, on verse le tout dans un tube de verre qu'on bouche avec soin, et on maintient ce mélange à la température de 10° au-dessous de 0°. Au bout d'un quart d'heure, les cristaux de valérianate

d'atropine commencent à se former, et la cristallisation met environ deux heures à se former complétement. Il ne reste plus, pour avoir ce sel bien pur, qu'à décanter et à laver les cristaux avec un peu d'éther absolu.

Le *Codex* donne un moyen bien plus simple pour la préparation de ce sel. On dissout les 38 p. d'atropine dans 140 p. d'alcool à 85°, et on mêle cette solution à une autre faite avec 12 p. d'acide valérianique pour 10 p. d'alcool à 85°. Par évaporation spontanée, à la température de 30 à 40°, la cristallisation se fait d'elle-même.

2° *Sulfate d'atropine.* — Le sulfate neutre d'atropine a pour formule $2(C^{34}H^{23}AzO^{6}), S^{2}O^{6}, H^{2}O^{2}$. On l'obtient à l'état amorphe par le procédé Maître, et à l'état cristallisé par le procédé Laneau. Pour l'avoir amorphe, on prend : atropine, 10 p. qu'on fait dissoudre dans q. s. d'éther pur. On verse dans ce soluté un mélange d'acide sulfurique et d'alcool à 40° (dans la proportion de 1 p. d'acide pour 10 p. d'alcool) jusqu'à saturation complète. Quand le précipité d'apparence visqueuse, qui se dépose, cesse de se former, on décante la liqueur surnageante et on porte le vase dans une étuve peu chaude; le sulfate ne tarde pas à se dessécher, et il se présente sous forme de poudre blanche.

Pour l'avoir cristallisé, on prend: atropine, 2 gr.89; alcool absolu, 8 grammes; acide sulfurique pur, 0 gr. 40. D'une part, on étend l'acide de 3 à 4 grammes d'alcool anhydre, d'autre part, on mêle l'atropine avec l'alcool absolu dans une capsule. La solution se fait en partie à froid, et on la termine à la température de 20 à 25°, puis on ajoute à la solution alcoolique d'atropine, peu à peu, la solution acide. Il faut environ de 0 g.49 à 0 g.50 d'acide sulfurique pour neutraliser la quantité d'atropine indiquée. La saturation complète se fait en touchant la solution à l'aide d'un tube en verre plein, légèrement mouillé avec de l'acide sulfurique concentré, en agitant et en essayant avec du papier réactif. Ensuite on soumet la dissolution à l'évaporation spontanée. Une fois que les cristaux sont

formés, on peut les sécher, sans que leur forme soit détruite, dans une étuve chauffée à 30°. Alors on aperçoit, sur les parois de la capsule, une belle cristallisation à aiguilles incolores et comme nacrées. Au fond, les cristaux sont en masse et plus gros.

Le sulfate neutre d'atropine est soluble dans l'eau et l'alcool à tous les degrés. Il est insoluble dans l'éther, le chloroforme, mais il se dissout dans ces menstrues quand on leur ajoute un quart ou la moitié de leur volume d'alcool concentré.

Ce sel est journellement employé en médecine. On en fait une solution dans les proportions de 0,05 centigrammes de sel pour 10 grammes d'eau distillée, dont on instille une ou deux gouttes entre les paupières, pour produire immédiatement la dilatation de la pupille. Mais cette solution ne doit pas être préparée en trop grande quantité à l'avance, car des expériences ont prouvé que, quand elle a vieilli et qu'elle s'est couverte de conferves, elle perdait la majeure partie de sa puissance pharmaco-dynamique.

Les papiers atropinés du docteur Streatfield de Londres, ne sont que des bandes de papier trempé dans une solution de sulfate d'atropine (25 : 1500), et séché lentement. Au moment du besoin, le papier est humecté et introduit entre les paupières.

Le sulfate d'atropine, en raison de son prix très-élevé, ne manque pas d'être fraudé dans le commerce. Je dois à l'obligeance de M. Baudrimont le cas d'une falsification de ce sel par le sulfate de morphine. En 1857, il lui fut remis, à la suite d'une discussion entre un médecin et un pharmacien, une petite quantité du même sel qui avait servi à la préparation d'un collyre à l'atropine. Sa solution aqueuse, traitée par les divers réactifs de l'atropine, donnait lieu aux précipités caractéristiques de cette base ; mais l'emploi de l'acide azotique sur le sel lui-même détermina la production d'une coloration rouge, affectant seulement quelques cristaux qui paraissaient sensiblement distincts de la masse, quand on les regardait avec une forte loupe. M. Baudrimont en conclut immédiatement à la présence de la morphine ; en effet, soumettant ce

sel à l'action du perchlorure de fer et à celle de l'acide iodique et de l'eau d'amidon, il obtint dans les deux cas une coloration bleue caractéristique. Il est donc important de faire l'essai de cette substance lors de son achat, l'expérience pouvant être pratiquée avec une petite proportion de matière. 5 centigrammes suffisent et audelà, mais il ne faut pas craindre d'en sacrifier même une plus forte quantité, afin de pouvoir répondre de la pureté du produit.

L'année dernière, M. Bourgoin, maintenant agrégé à l'École de pharmacie de Paris, a soumis à l'influence d'un courant électrique un assez grand nombre de sels à base d'alcali organique, et s'est occupé spécialement de l'électrolyse de l'atropine. Il a reconnu que le courant décompose parfaitement les sels organiques en solution aqueuse, et, qu'en dernière analyse, l'acide est mis en liberté au pôle positif, et l'alcali au pôle négatif. Mais il a observé, qu'indépendamment de cette réaction générale, il se produit toujours des réactions secondaires qui ont échappé, avant lui, aux expérimentateurs. En effet, dans l'électrolyse du sulfate neutre d'atropine, dès que le courant est établi, la décomposition a lieu; l'acide sulfurique + de l'oxygène se portent au pôle positif, tandis que l'atropine + de l'hydrogène se rendent au pôle négatif.

$$2(C^{34}H^{23}AzO^{6}),\ H^{2}O^{2},\ S^{2}O^{6} =$$

$$= \underbrace{S^{2}O^{6} + O^{2}}_{\text{Pôle P.}} + \underbrace{2(C^{34}H^{23}AzO^{6}) + H^{2}.}_{\text{Pôle N.}}$$

De sorte qu'on peut recueillir des éprouvettes d'oxygène au pôle positif, et d'hydrogène au pôle négatif, et l'électrode négative se recouvre même d'une croûte cristalline formée de cristaux très-fins d'atropine pure. Au début, il ne se dégage que de l'oxygène au pôle positif, mais, après douze heures, ce gaz renferme de l'acide carbonique et de l'oxyde de carbone; et, à ce moment, le compartiment positif a pris une coloration jaune très-accusée. Mais ce qui ne se manifeste qu'après douze heures, avec le sulfate neutre, s'effectue, dès les premiers instants, avec le sulfate acide d'atro-

pine; de plus, pendant tout le cours de l'expérience, le compartiment positif présente l'odeur caractéristique de l'essence d'amandes amères. D'après M. Bourgoin, ces phénomènes secondaires ne sont que des combustions provoquées par l'oxygène naissant. Il en conclut que, comme l'atropine, quand on la traite par un mélange d'acide sulfurique et de bichromate de potasse, donne, entre autres produits, de l'acide benzoïque, cet acide, ou même l'essence d'amandes amères est vraisemblablement l'un des générateurs prochains de l'atropine. Il entrevoit même, au moyen d'expériences électrolytiques, la découverte de faits qui pourront un jour être utilisés pour reconstituer synthétiquement les alcalis organiques naturels.

III. — Partie toxicologique.

La belladone, en raison de l'alcaloïde qu'elle renferme dans toutes ses parties, est rangée dans la classe des poisons narcotico-âcres, ainsi appelés parce qu'ils agissent à la fois et comme irritants sur les tissus avec lesquels ils sont en contact, et comme stupéfiants sur tout le système nerveux en général. Cette dénomination de narcotico-âcres déplaît à M. Tardieu. Il aime mieux celle de stupéfiants, parce qu'ils ne produisent ni narcotisme, ni âcreté, et parce qu'ils ont pour caractère essentiel une action directe, spéciale, sur le système nerveux, action qui produit la stupeur, accompagnée parfois d'une irritation locale, toujours peu intense.

L'empoisonnement par la belladone et par l'atropine qui en dérive, est le type des empoisonnements par les stupéfiants. Il est le plus souvent le résultat de l'erreur, soit que le fruit ou diverses parties de la plante aient été mangées par des enfants ou par des personnes qui ignorent leurs propriétés vénéneuses, soit que les doses thérapeutiques de quelques-unes de leurs préparations aient été dépassées, ou que des médicaments dont elles font la base,

destinés à l'usage externe, aient été par mégarde administrés à l'intérieur. La statistique ne révèle guère d'empoisonnement occasionné par l'atropine, et cela n'a d'ailleurs rien d'étonnant, puisque cette base organique, maniée seulement par les médecins et les pharmaciens, employée dans de rares circonstances et spécialement pour les affections des yeux, n'existe qu'à de faibles doses entre les mains du vulgaire.

Ce sont surtout les baies de la belladone qui, trompant par leur saveur sucrée et douceâtre, occasionnent les plus fréquents accidents. On les prend assez ordinairement pour des cerises dont elles diffèrent cependant, tant par leur saveur que par leur forme intérieure.

Frédéric Gmelin qui a écrit sur les plantes vénéneuses de l'Allemagne, rapporte qu'un berger, pressé par la soif et par la chaleur brûlante d'un jour d'été, cherchait des fruits qui pussent le désaltérer et le rafraîchir. Ses yeux se portent sur une plante dont les baies, d'un noir luisant, ont une ressemblance malheureuse avec les cerises, et il en mange une certaine quantité. Bientôt le poison travaille cet infortuné qui meurt victime de son imprudence.

En 1773, de jeunes orphelins pris aux Enfants trouvés de Paris, ayant été employés aux travaux du Jardin des Plantes, ceux qui sarclaient le compartiment des plantes médicinales, mangèrent une assez forte proportion de baies de belladone; malgré les plus prompts secours, quatorze d'entre eux succombèrent.

M. Gaultier de Claubry cite le cas de 150 soldats qui périrent victimes d'une semblable méprise. Le 14 septembre 1813, un détachement de quelques centaines d'hommes du 12e régiment de ligne, se porta sur une colline où se trouvaient malheureusement des pieds d'*atropa belladona.* Altérés par la marche pénible qu'ils venaient de faire, les jeunes soldats de ce détachement se précipitèrent sur ces plantes, et les eurent bientôt dépouillées de leurs fruits. Deux heures après, ils quittaient cette position ; mais le poison avait déjà produit son effet, et les symptômes ont été tellement

semblables chez tous, que leur énumération peut servir à établir d'une manière certaine les caractères de cet empoisonnement.

Le début des accidents est presque immédiat, et en général très-rapide. Ils commencent par une sécheresse particulière aux lèvres, à la langue, au palais et dans la gorge. Les yeux sont hagards et saillants, la pupille très-dilatée et immobile. La vue est confuse et donne une idée fausse des objets. L'œil est insensible à la présence des corps extérieurs, et tantôt il se montre comme hébété, tantôt ardent et furieux. La déglutition est difficile ou même impossible. Les individus empoisonnés sont quelquefois tristes, généralement gais et folâtres. Ils chancellent sur leurs jambes comme s'ils étaient ivres; ils ne peuvent se tenir debout, et leur corps a une tendance à tomber en avant. Puis succèdent un état de torpeur, un véritable coma, des convulsions, et enfin la mort.

Dans les cas d'empoisonnement de ce genre, il faut se hâter d'administrer un vomitif et des lavements purgatifs, quand il y a chance d'évacuer une partie du poison. Mais on a remarqué que l'estomac est souvent réfractaire à des doses très-fortes de tartre stibié; on irrite alors la luette avec une plume et l'on tâche de provoquer ainsi les vomissements. La décoction de café, les boissons vinaigrées jointes au vomitif et aux purgatifs constituent le traitement rationnel. On a exprimé l'opinion d'une sorte d'antagonisme entre l'opium et la belladone; mais d'après les nombreuses observations qui ont été publiées en ces dernières années, rien n'est moins prouvé que ce prétendu antagonisme, et il serait dangereux de compter sur l'opium comme sur un antidote spécifique de la belladone.

Dans une expertise judiciaire, quand on soupçonne un empoisonnement par cette plante, l'examen des matières vomies peut être d'un grand secours pour le chimiste, et quelquefois l'amener à la découverte de la vérité. En effet, si la personne a mangé des baies de belladone, les matières vomies auront une couleur violacée et une odeur particulière un peu vireuse. L'estomac rejette

même souvent des baies entières ou des débris gros et facilement reconnaissables de ces fruits. Si la digestion est plus avancée, on reconnaîtra encore la présence du fruit par la coloration violette des matières, et surtout par le nombre considérable des petites graines réniformes, et à l'autopsie la muqueuse des voies digestives est teinte par le jus du fruit dont on trouve encore des débris dans l'estomac. Enfin si l'empoisonnement est provoqué par l'ingestion de feuilles, fleurs et racines, les matières vomies répandront une odeur vireuse, nauséabonde.

Pour procéder à la recherche d'un empoisonnement soupçonné par la belladone, on recueille les matières provenant des vomissements et des déjections, s'ils ont eu lieu, ainsi que le contenu de l'estomac et des intestins. Il est important également de prendre le foie, la rate et les reins; car, en vertu de l'absorption, le poison est répandu par la circulation dans tous les organes, et, comme ce sont surtout ceux-ci où le sang afflue et ralentit sa marche, c'est là qu'on peut le mieux retrouver le poison absorbé. Quant à l'élimination de l'atropine, elle se fait par plusieurs procédés, dont les plus généralement employés sont : la méthode de Stas, celle de MM. Uslar et Erdmann, celle de Sonnenschein, et la dialyse, méthodes d'ailleurs pouvant s'appliquer à la recherche de tous les alcaloïdes en général.

1° *Méthode de Stas.* — Cette méthode est basée sur les quatre propriétés suivantes des alcalis organiques : 1° solubilité dans l'eau et l'alcool des acides formés par les alcaloïdes avec les acides tartrique et oxalique ; 2° décomposition de ces sels acides en solution par les alcalis caustiques, le bicarbonate de soude, et solubilité des alcaloïdes au sein du liquide ; 3° faculté que possède l'éther, employé en quantité suffisante, de s'emparer des alcaloïdes mis ainsi en liberté ; 4° insolubilité des sels à base d'alcaloïdes dans l'éther.

On prend les matières qu'on divise en petits fragments, on les

additionne du double de leur poids d'alcool pur et concentré, on les exprime dans ce liquide; puis on y ajoute, selon la quantité des matières examinées de 1 à 2 gr. d'acide tartrique, et on introduit le mélange dans un ballon qu'on chauffe environ à 75°. Après refroidissement complet, on jette le tout sur un filtre, et on lave la partie insoluble avec de l'alcool concentré. Le liquide filtré est évaporé dans un courant d'air à une température ne dépassant pas 35°.

Si le résidu renferme des corps gras ou d'autres matières insolubles, on verse de nouveau le liquide sur un filtre mouillé par de l'eau distillée; on évapore ensuite jusqu'à presque siccité, sous une cloche, au-dessus de l'acide sulfurique concentré, le liquide filtré auquel on a joint l'eau du lavage du filtre. On reprend le résidu par l'alcool qu'on évapore, et on dissout le résidu acide dans la plus petite quantité d'eau possible. On y introduit ensuite petit à petit du bicarbonate de soude pur et pulvérisé, jusqu'à ce qu'il ne se produise plus d'effervescence; on agite le tout avec quatre ou cinq fois son volume d'éther, et on abandonne au repos. Quand l'éther est bien éclairci, on décante la partie éthérée dans une capsule de verre, et on abandonne à l'évaporation spontanée. Il peut se faire que l'atropine ne se dépose point, alors on ajoute au liquide une dissolution de potasse ou de soude, et on agite vivement avec de l'éther dans un flacon à l'émeri. Celui-ci dissout l'alcaloïde mis en liberté; on reprend plusieurs fois avec de l'éther, et dans la liqueur éthérée on ajoute un peu d'eau acidulée avec un cinquième de son poids d'acide sulfurique. L'eau acidulée contient l'atropine à l'état de sulfate, et cette solution, traitée par les différents réactifs, donnera les précipités caractéristiques de l'atropine.

2° *Méthode de MM. Uslar et Erdmann.* — Cette méthode, qui a une grande analogie avec la précédente, est basée sur : 1° la solubilité des alcaloïdes dans l'alcool amylique; 2° l'insolubilité des

combinaisons salines des alcaloïdes dans cet alcool. Elle n'a pas d'avantages sur la première, si ce n'est pour la recherche de la morphine; par conséquent, je me dispenserai d'entrer dans ses détails.

3° *Méthode de Sonnenschein.* — Par ce procédé, on précipite l'atropine avec l'acide phospho-molybdique. Pour cela, on épuise les matières par de l'eau aiguisée d'acide chlorhydrique; on filtre et on réduit le liquide à la consistance sirupeuse par une évaporation à 20°. On filtre de nouveau, et on traite par un excès d'acide phospho-molybdique; on sépare le précipité complétement insoluble; on le lave avec de l'eau contenant un peu d'acide phospho-molybdique et d'acide azotique, puis on l'introduit dans un ballon. On ajoute de la baryte caustique en léger excès et on chauffe; la baryte met l'atropine en liberté. On fait passer un courant d'acide carbonique qui précipite toute la baryte; on évapore au bain-marie, et on reprend le résidu par l'alcool qui ne dissout que l'atropine, et qui, par son évaporation, laisse l'alcali dans un état de pureté parfaite. Il suffira de le dissoudre dans de l'eau acidulée avec de l'acide sulfurique et de soumettre la solution à l'action des réactifs.

4° *Dialyse.* — La dialyse est devenue une nouvelle méthode pour la séparation de plusieurs substances vénéneuses dans les matières organiques. On a remarqué que, quand on met dans le dialyseur un mélange liquide de divers produits cristallisables, tels que l'acide arsénieux, l'atropine, la strychnine, et qu'on fait flotter ce petit appareil à la surface de l'eau pure, il s'établit deux courants inverses, en vertu desquels l'eau pure s'est chargée d'une assez notable proportion de substances cristallisables contenues primitivement dans le vase intérieur. Les résultats que donne ce nouveau procédé dans les expériences toxicologiques, et surtout dans la recherche de l'atropine, ne sont pas satisfaisants. On peut

pourtant appliquer cette méthode au début de son analyse sans compromettre le succès de son travail, attendu que si l'on n'obtient aucun bon résultat, comme il n'a été introduit dans les matières aucun agent étranger suspect, il sera toujours facile de recourir au traitement des résidus par les procédés ordinaires.

Le dosage de l'atropine se fait au moyen de la solution titrée de M. Mayer, qu'il prépare en faisant dissoudre 13 gr. 546 milligr. de biiodure de mercure et 49 gr. d'iodure de potassium dans une quantité suffisante d'eau pour avoir un litre de liqueur titrée. D'après ses calculs, 1 centimètre cube de cette liqueur précipite 0 gr. 0145 d'atropine. On se sert d'une burette graduée dont chaque division correspond à un dixième de centimètre cube, en ayant soin de verser la liqueur normale dans la solution qui renferme l'alcaloïde.

Malgré les nombreux précipités auxquels donne naissance l'atropine quand on met la solution de ses sels en présence des divers réactifs, d'après Réveil, cet alcaloïde n'est pas suffisamment caractérisé chimiquement; et, pour pouvoir affirmer sa présence dans des matières suspectes et en justice, il faut avoir recours à l'expérimentation physiologique. Pour cela on met à profit l'action spéciale que l'atropine exerce sur la pupille des animaux vivants, qu'elle dilate d'une façon persistante. On se sert généralement de la solution de sulfate d'atropine préparée en dissolvant dans de l'eau acidulée par de l'acide sulfurique, l'alcaloïde que l'on a obtenu par l'une des différentes méthodes que je viens d'exposer.

M. Tardieu fait ces essais physiologiques de trois manières : 1° par l'ingestion directe dans le tube digestif; 2° par l'injection sous-cutanée; et 3° par l'instillation entre les paupières de l'animal.

1° *Par l'ingestion directe dans le tube digestif.* — On se sert généralement d'un lapin, parce qu'il ne peut vomir et se débarrasser

ainsi de la liqueur suspecte. On le choisit de taille moyenne et à jeun depuis quatre heures. On doit opérer entre midi et deux heures dans une pièce éclairée par la lumière diffuse, pour que l'intensité de la lumière soit à peu près la même pendant tout le temps de l'expérience. On examine d'abord le diamètre de la pupille de l'animal, qu'on note avec exactitude. L'effet ne tarde pas à se produire, et au bout de vingt à quarante minutes, la dilatation de la pupille est manifeste. On note minutieusement toutes les phases successives et l'heure à laquelle l'animal succombe, si l'essai est suivi de la mort. On considère en même temps tous les symptômes particuliers de cet empoisonnement.

2° *Par l'injection sous-cutanée.* — Ce second moyen est encore d'une sensibilité plus grande, puisque un tiers de milligramme d'atropine suffit pour dilater énergiquement la pupille d'un lapin. Pour faire ces injections, on se sert de la seringue à vis de Pravaz qu'on enfonce par l'extrémité aiguë dans le tissu cellulaire sous-cutané. Il ne faut pas introduire plus de deux centimètres cubes de solution, et pour le lapin on choisit la partie interne des cuisses postérieures. Si les liqueurs renferment de l'atropine, la dilatation de la pupille se manifeste après cinq à dix minutes.

3° *Par l'instillation entre les paupières.* — On instille entre les paupières d'un animal la liqueur suspecte. De cette manière on n'influence qu'un œil, et conséquemment on a dans le second un point de comparaison; mais il faut que le liquide soit aussi peu acide que possible, dans la crainte d'irriter la cornée et d'en troubler momentanément la transparence. De plus, si l'on prépare une solution titrée de sulfate neutre d'atropine dont la saveur soit à peu près la même, et si l'on répète les mêmes épreuves, on arrivera à déterminer très-approximativement la quantité d'alcaloïde dans la liqueur qui a servi pour l'expérience.

IV. — Partie pharmacologique.

Toutes les parties de la belladone peuvent être usitées en pharmacie, puisque les racines, les feuilles tout aussi bien que les fleurs, les fruits et même les semences, renferment dans des proportions variables l'atropine à laquelle il faut attribuer les vertus de la plante. En effet, la poudre de la racine est employée concurremment avec la poudre des feuilles; les fleurs et les fruits entraient autrefois dans la composition de certains médicaments, et même encore maintenant les baies mûres servent à préparer un extrait qu'on désigne sous le nom de rob de belladone. Mais, c'est aux feuilles prises à l'état frais ou sec que le Codex accorde la préférence pour les diverses préparations de la belladone. Je vais étudier successivement l'huile, les teintures et les extraits.

1° *Huile de belladone.*

Cette huile se prépare avec : feuilles fraîches de belladone, 1 p. et huile d'olives, 2 p. On contuse les feuilles fraîches dans un mortier en bois ou en marbre, on les met avec l'huile dans une bassine en cuivre, et on fait chauffer sur un feu ménagé, jusqu'à consomption de l'humidité. Jusqu'à ce moment, l'huile ne risque pas de brûler, parce que l'eau empêche la température de s'élever au dessus de 100°. Mais, quand l'eau de végétation s'est dissipée, ce qu'on reconnaît à ce que les plantes ont perdu leur flexibilité, à ce qu'un peu d'huile jetée sur des charbons ardents s'enflamme sans pétiller, ou au moyen d'un thermomètre à mercure qui, placé au sein de l'huile, ne doit pas indiquer une température supérieure à 100°; alors, on diminue le feu et on laisse digérer le mélange pendant quelques heures, parce que l'huile ne dissout bien les principes solubles que quand ils ne sont plus défendus de son action par l'eau qui les accompagnait. L'opération terminée, on

passe avec expression, on laisse déposer, on clarifie par décantation ou par filtration, et on conserve pour l'usage.

Cette huile est d'un vert foncé, et sa couleur est due à la présence de la chlorophylle en dissolution. Soubeiran n'ose affirmer que l'huile ainsi obtenue dissout la combinaison narcotique de la belladone. Il est facile de résoudre la question de la manière suivante. On agite l'huile de belladone avec une certaine quantité d'alcool concentré, et, après quelque temps de repos, on décante la liqueur alcoolique, qu'on évapore ; puis au résidu on ajoute de l'eau acidulée avec de l'acide sulfurique, jusqu'à légère acidité. L'huile dissoute à la faveur de l'alcool vient à la surface ; on l'enlève, et par l'addition d'ammoniaque, l'atropine se précipite. On la lave avec un peu d'eau, et on la redissout dans de l'alcool concentré qui, par son évaporation spontanée, laisse l'alcaloïde parfaitement cristallisé.

2° *Teintures de belladone.*

On connaît la teinture éthérée de belladone et les teintures alcooliques.

1° La teinture éthérée se prépare avec : feuilles sèches de belladone, 1 p., et éther alcoolisé, 0.76, 5 p. On réduit les feuilles en poudre demi-fine, que l'on tasse dans un appareil à déplacement, on lessive par l'éther, et on déplace la liqueur éthérée par l'eau distillée pour avoir 5 parties de produit.

2° Les teintures alcooliques se font avec les feuilles sèches et avec les feuilles fraîches. Dans le premier cas la teinture prend le nom d'*alcoolé*, et dans le second cas le nom d'*alcoolature*. Pour l'alcoolé on prend : feuilles sèches, 1 p. et alcool à 56°, 5 p. On fait macérer pendant quinze jours, on passe avec expression et on filtre. Quant à l'alcoolature, on prend feuilles vertes, 1 p., alcool à 86°, 1 p. On contuse les feuilles, on les met en contact avec l'alcool pendant quelques jours, on exprime et on filtre.

Toutes ces préparations, bien qu'elles contiennent le principe actif de la plante, ne sont presque pas usitées en pharmacie ; on n'emploie guère que la teinture alcoolique qui, depuis la révision du Codex, constitue la base du sirop de belladone.

3° *Extraits de belladone.*

On donne le nom d'*extrait* à la matière extractive amenée à un grand état de concentration, et mélangée avec des principes divers que la plante contient en même temps. On prépare avec la belladone cinq sortes d'extraits qui sont les suivants : extraits de suc dépuré, de suc non dépuré, aqueux, alcoolique et de fruits ou rob.

1° *Extrait de suc dépuré dit sans fécule.* — On prend les feuilles vertes qu'on contuse dans un mortier en marbre, et qu'on soumet à la presse, pour en extraire le suc. On laisse déposer ce suc pendant quelque temps, on décante la liqueur surnageante qu'on place dans une bassine, et on chauffe progressivement jusqu'à l'ébullition. A cette température, l'albumine se coagule et entraîne avec elle, comme dans un réseau, la chlorophylle et toutes les autres matières qui troublaient la limpidité du suc. Alors on passe à la chausse, et on soumet la liqueur à l'évaporation qu'on commence à feu nu à une température non par trop élevée, et qu'on termine au bain-marie jusqu'à consistance de pâte molle. On reconnaît que l'extrait a la consistance voulue quand il se forme une pellicule à sa surface, quand, placé sur du papier non collé, il ne le mouille pas, et quand, en en prenant avec une spatule, il n'adhère pas à la main. 100 p. de feuilles fraîches donnent en moyenne 2 p. d'extrait de suc dépuré. C'est l'extrait légal, et il servait autrefois à préparer le sirop de belladone; il est resté la base du cérat, de la pommade, de l'emplâtre belladonés, et il doit toujours être employé par les pharmaciens, à moins que les médecins ne prescrivent spécialement un des autres extraits précités.

2° *Extrait de suc non dépuré dit avec la fécule verte.* — On commence également par contuser et exprimer la plante, puis on passe le suc trouble à travers un linge qui ne retient que les particules grossières du tissu végétal. Ensuite on l'étend en couches minces sur des assiettes, et on le fait sécher dans une étuve chauffée à 36 ou 40°. Quand le suc est tout à fait desséché, on le retire de l'étuve, et, lorsqu'il a attiré assez d'humidité atmosphérique pour être ramolli en consistance d'extrait, on l'enlève avec un couteau et on le conserve dans des pots bien bouchés. Cet extrait contient toute l'albumine non coagulée, et une assez forte proportion de chlorophylle, de sorte que 10 grammes de cet extrait repris par l'eau ne produisent que 4 gr. d'extrait soluble. Maintenant cet extrait est complétement tombé en désuétude.

3° *Extrait aqueux.* — On pulvérise grossièrement les feuilles sèches de belladone, qu'on tasse dans un appareil à lixiviation, et on les épuise par de l'eau chauffée à 20°. A cette température l'eau dissout facilement les substances solubles, et on obtient généralement plus de produit, parce que la fibre végétale ne se combine pas avec l'extractif. On chauffe ensuite la liqueur, on passe à la chausse pour séparer le coagulum albumineux, et on évapore au bain-marie en consistance convenable. 100 p. de feuilles sèches donnent ordinairement 12 p. d'extrait aqueux.

4° *Extrait alcoolique.* — Les feuilles sèches réduites en poudre grossière sont tassées dans un appareil à lixiviation, et lessivées par de l'alcool à 56°, jusqu'à épuisement de la matière. On distille la liqueur pour retirer l'alcool, et le résidu est évaporé en consistance d'extrait. 100 p. de substance fournissent environ 20 parties d'extrait. Il ne renferme pas d'albumine, car celle-ci a été coagulée par l'alcool, mais il contient la chlorophylle qu'on peut d'ailleurs enlever facilement, en traitant cet extrait par l'eau, passant et évaporant ensuite.

5° *Extrait de fruits, ou rob.* — Le rob de belladone ne rentre plus dans les préparations officinales. Après avoir joui d'une haute réputation, il est tombé dans l'oubli. On l'obtenait en écrasant les baies mûres pour en extraire le suc, qu'on passait et qu'on amenait par l'évaporation à la consistance de miel.

Jusqu'à présent on s'est contenté de rechercher la quantité d'extrait que fournit la plante par les divers procédés que je viens d'exposer; et je ne sache pas que l'on ait jamais pensé à doser la quantité d'atropine dans chaque extrait. J'aurais désiré me livrer à ce genre de recherches et rendre ainsi mon travail utile en quelque chose à la pharmacie. J'en ai été empêché par plusieurs raisons. D'abord je n'avais aucun laboratoire à ma disposition ; de plus, nous sommes arrivés à une époque de l'année qui n'est point convenable pour la récolte des feuilles dont la richesse en alcaloïde atteint son maximum au moment où la plante est sur le point d'épanouir ses fleurs. Je ne puis donc indiquer ici que les procédés à l'aide desquels on arrive à la résolution de ce problème.

M. Gundermann conseille de délayer l'extrait dans son volume d'eau et d'ajouter à la solution quatre fois son volume de chloroforme. On introduit le mélange dans un flacon bien bouché, qu'on abandonne pendant deux jours à la température de 18°, en ayant soin d'agiter de temps en temps. Le mélange prend un aspect linimenteux ; on le chauffe au bain-marie pour faire précipiter la liqueur chloroformique, qu'on sépare par filtration. Ce qui reste sur le filtre et le filtre lui-même sont de nouveau traités par quatre parties de chloroforme, puis on réunit les liqueurs filtrées, et on les évapore. Le résidu est dissous dans de l'eau acidulée, et on précipite par l'ammoniaque; l'atropine, reprise par l'alcool, cristallisera par l'évaporation spontanée de ce véhicule.

Ce moyen est assez long et peut être remplacé avantageusement par le suivant. On dissout de même l'extrait dans une certaine quantité d'eau, et on précipite l'alcaloïde par le réactif de M. Valser. On dessèche ce précipité, on le broie dans un mortier avec une

petite quantité d'une solution limpide de protochlorure d'étain dans la potasse, on triture jusqu'à ce que la réduction du mercure soit complète, puis on agite le mélange avec de l'éther ou du chloroforme. On sépare la liqueur chloroformique ou éthérée, qu'on évapore ; enfin le résidu est repris par l'alcool qui, par son évaporation, laissera l'atropine cristallisée. Si on voulait doser la quantité d'atropine dans les teintures alcooliques et éthérée de belladone, on ne pourrait précipiter directement l'alcaloïde par l'addition du réactif de M. Valser, parce que l'iodo-mercurate d'atropine est soluble dans l'alcool et l'éther. Il faudrait évaporer le véhicule et opérer sur le résidu, comme il convient de le faire pour l'extrait lui-même.

Vu, bon à imprimer,

Le Directeur de l'Ecole de pharmacie,

BUSSY.

Vu et permis d'imprimer,

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,

A. MOURIER.



Paris. A. Parent, imprimeur de la Faculté de Médecine, rue Mr-le-Prince, 31.